(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Juni 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/048321 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07C 317/22, C07D 211/14, A61K 31/10, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012666

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. November 2003 (13.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 54 875.7 25. November 2002 (25.11.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **KALLUS, Christopher** [DE/DE]; Gotenstr. 1, 65929 Frankfurt (DE). **RÖHRIG, Susanne** [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). **WIRTZ, Stephan-Nicholas** [DE/DE]; Brillerstrasse 40, 42105 Wuppertal (DE). **BAUMANN, Karlheinz** [DE/DE]; Urbachstrasse 52, 45239 Essen (DE). **GNOTH, Mark, Jean** [DE/DE]; Am Buschhäuschen 73, 42115 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Strasse 60, 42553 Velbert (DE). **REINHARD, Friedrich** [DE/DE]; Edelsteinstr. 20, 69198 Schriesheim (DE). **HENDRIX, Martin** [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/048321 A1

(54) Title: PHENYLSULFOXIDE AND PHENYLSULFONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: PHENYLSULFOXID- UND -SULFON-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to phenylsulfoxide and phenylsulfone derivatives and to a method for producing them. The invention also relates to their use in the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially of Alzheimer disease.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxid- und -sulfon-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit.

Phenylsulfoxid- und -sulfon-Derivate

Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxid- und -sulfon-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Alzheimer'sche Krankheit (AD) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die durch Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsstörungen, Sprach- und Orientierungsschwierigkeiten, Entscheidungsschwäche und Antriebslosigkeit gekennzeichnet ist. Bis zu 50% der über 85-Jährigen sind von Neurodegeneration betroffen, wobei die Alzheimer'sche Krankheit die Demenz mit der höchsten Prävalenz ist.

Das histopathologisch auffälligste Charakteristikum der Alzheimer'schen Krankheit sind die "senilen" Amyloid-Plaques, die im Gehirn gefunden werden und dort vor allem in Bereichen, die mit Gedächtnis und Denken verbunden sind. Der Hauptproteinbestandteil der Plaques ist das β-Amyloid-Peptid (Aβ, βA4) mit einer Länge von 40-42 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 4 kilo-Dalton (kDa). Aβ findet sich auch im Plasma und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von gesunden Individuen; seine Funktion ist aber unbekannt. Bei Alzheimer-Patienten führt eine gesteigerte Produktion und/oder ein reduzierter Abbau von Aβ, vor allem der 42 Aminosäuren langen Form, zu erhöhten Spiegeln des Polypeptids in Plasma und CSF, gefolgt von einer Oligomerisierung des Peptids und Akkumulation im Gehirn, die schließlich zur Entstehung der Plaques führt. Entweder Oligomere von Aβ oder die Plaques führen schließlich zur Neurodegeneration.

Aβ entsteht durch proteolytische Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins (Amyloid Precursor Protein, APP) in aufeinanderfolgenden Schritten durch verschiedene Enzyme, die Sekretasen genannt werden. Der letzte Schritt der Generierung von Aβ erfolgt dabei durch die sogenannte γ-Sekretase, die durch Spaltung der Peptid-

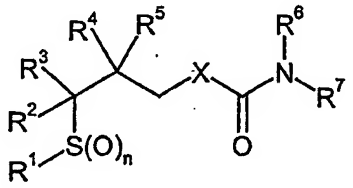
bindung den Carboxyl-Terminus von Aβ freisetzt. Weder das Gen, das die γ-Sekretase kodiert, noch das Protein selbst wurden bisher identifiziert. Aufgrund der vorliegenden Daten kann man jedoch von der Existenz dieses Enzyms ausgehen (siehe auch M.S. Wolfe, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2039-2060).

Es besteht also ein Bedarf an Substanzen, welche die Entstehung von Aβ durch proteolytische Prozessierung von APP verhindern.

In *CAPLUS* **1986**, 185969 (JP-A-60252430) und *CAPLUS* **1988**, 21523 (JP-A-62175456) werden substituierte Phenyl-benzylsulfone als Zwischenstufen für die Herstellung von beispielsweise Insektiziden beschrieben.

Phenylsulfon-Derivate als γ-Sekretase-Inhibitoren werden in WO 02/081433 und WO 02/081435 beschrieben. Strukturell andersartige γ-Sekretase-Inhibitoren sind beispielsweise aus Rishton et al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2297-2299 sowie aus WO 01/77086, WO 01/77144, WO 01/53255 und WO 00/50391 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

n 1 oder 2,

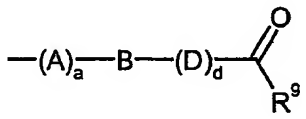
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, wobei C_1-C_6-Alkyl und C_3-C_8-Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Amino-C_1-C_6-alkyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy,

X Sauerstoff, C_1-C_6-Alkylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^6 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A C_1-C_6-Alkylen,

B C_6-C_{10}-Arylen, Heteroarylen oder Heterocyclylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Oxo, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

D C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel -NR^{10}- ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht, und

R^9 Hydroxy oder einen Rest der Formel -$NR^{11}R^{12}$, worin

R^{11} für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_{10}-Cycloalkyl und

R^{12} für C_1-C_6-Alkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder C_3-C_{10}-Cycloalkyl stehen

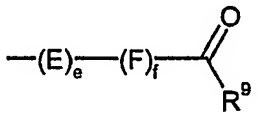
oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden,

bedeuten, oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E C_6-C_{10}-Arylen oder Heteroarylen,

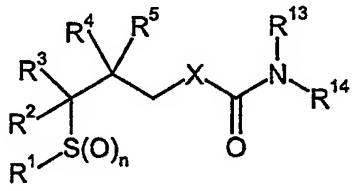
F C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel -NR^{10}- ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

n 1 oder 2,

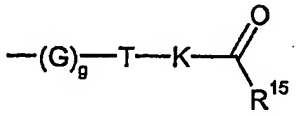
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, wobei C_1-C_6-Alkyl und C_3-C_8-Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Amino-C_1-C_6-alkyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy,

X Sauerstoff, C_1-C_6-Alkylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{13} Wasserstoff, C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeuten, worin

G C_1-C_6-Alkylen,

g Null oder 1,

T C_6-C_{10}-Arylen, Heteroarylen oder Heterocyclylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Oxo, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

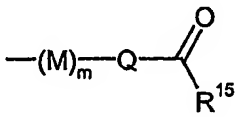
K C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel -NR^{10}- ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht, und

R^{15} -NH_2 oder -OR^{16}, worin R^{16} für C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl steht,

bedeuten, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m Null oder 1,

M C_6-C_{10}-Arylen oder Heteroarylen,

Q C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel $-NR^{10}-$ ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung

betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen (I) und (Ia) sowie ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) und (Ia) bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche feste oder flüssige Formen der Verbindungen bezeichnet, welche durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex gebildet haben. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkyl und (C_1-C_3)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C_1-C_6)-Alkylen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die beiden freien Valenzen des Alkandiyl-Restes an einem Kohlenstoffatom (geminal), an benachbarten Kohlenstoffatomen (vicinal) oder an nicht-benachbarten Kohlenstoffatomen sein können. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt ein geradkettiger Alkandiyl-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, 2-Methyl-propan-1,3-diyl, 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diyl, Butan-1,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Pentan-1,3-diyl, Pentan-2,4-diyl und 3,3-Dimethyl-pentan-2,4-diyl.

(C_3-C_{10})-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_6)-Cycloalkyl und (C_3-C_5)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische oder gegebenenfalls bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10, 3 bis 8, 3 bis 6 bzw. 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6, besonders bevorzugt mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Bicyclo[2.1.1]hexyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[3.2.2]nonyl, Bicyclo[3.3.1]nonyl, Bicyclo[3.3.2]decyl und Bicyclo[4.3.1]decyl.

$(C_6$-$C_{10})$-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Kohlenwasserstoff-Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

$(C_6$-$C_{10})$-Arylen steht im Rahmen der Erfindung für einen zweibindigen Arylrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind o-Phenylen, m-Phenylen und p-Phenylen.

$(C_1$-$C_6)$-Alkoxy und $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

$(C_1$-$C_6)$-Alkoxycarbonyl und $(C_1$-$C_4)$-Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonyl-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

$(C_1$-$C_6)$-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

$(C_1$-$C_6)$-Hydroxyalkyl und $(C_1$-$C_4)$-Hydroxyalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der mit einer Hydroxygruppe substituiert ist. Bevorzugt ist ein Hydroxyalkyl-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen.

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxyprop-2-yl, 1-Hydroxybutyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl, 4-Hydroxybutyl, 1-Hydroxybut-2-yl, 2-Hydroxybut-2-yl, 3-Hydroxybut-2-yl, 1-Hydroxybut-3-yl, 1-Hydroxy-2-methylprop-1-yl, 2-Hydroxy-2-methylprop-1-yl, 3-Hydroxy-2-methylprop-1-yl, 1-Hydroxy-2-methylprop-2-yl, 5-Hydroxypentyl und 6-Hydroxyhexyl.

(C_1-C_6)-Aminoalkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der mit einer Aminogruppe substituiert ist. Bevorzugt ist ein Aminoalkyl-Rest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Aminomethyl, 1-Aminoethyl, 2-Aminoethyl, 1-Aminopropyl, 2-Aminopropyl, 3-Aminopropyl, 2-Aminoprop-2-yl, 1-Aminobutyl, 2-Aminobutyl, 3-Aminobutyl, 4-Aminobutyl, 1-Aminobut-2-yl, 2-Aminobut-2-yl, 3-Aminobut-2-yl, 1-Aminobut-3-yl, 1-Amino-2-methylprop-1-yl, 2-Amino-2-methylprop-1-yl, 3-Amino-2-methylprop-1-yl, 1-Amino-2-methylprop-2-yl, 5-Aminopentyl und 6-Aminohexyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt ist ein 5- bis 6-gliedriger Heteroaryl-Rest mit bis zu 3 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder über ein Stickstoffatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl.

Heteroarylen steht im Rahmen der Erfindung für einen zweibindigen, mono- oder bicyclischen Heteroaryl-Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt ist ein 5- bis 6-gliedriger Heteroarylen-Rest mit bis zu 2 Heteroatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyridylen,

Pyrimidylen, Pyridazinylen, Pyrazinylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Imidazolylen, Isoxazolylen, Isothiazolylen.

Ein über ein Stickstoffatom gebundener Heterocyclus steht für einen mono- oder bicyclischen, vorzugsweise monocyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 7, bevorzugt 5 bis 6 Ringatomen, mit mindestens einem Ring-Stickstoffatom, über das der Heterocyclyl-Rest gebunden ist, sowie mit bis zu zwei, vorzugsweise bis zu einem weiteren Ring-Heteroatom und/oder -Heterogruppe aus der Reihe N, O, S, SO und SO_2. Der Heterocyclus kann gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt ist ein 5- bis 6-gliedriger, monocyclischer, gesättigter N-Heterocyclyl-Rest mit bis zu einem weiteren Ring-Heteroatom aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Heterocyclylen steht im Rahmen der Erfindung für einen zweibindigen 5- bis 7-gliedrigen, mono- oder bicyclischen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclyl-Rest mit bis zu drei Ring-Heteroatomen und/oder -Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO und SO_2, der sowohl über Ring-Kohlenstoffatome als auch gegebenenfalls über Ring-Stickstoffatome verknüpft sein kann. Bevorzugt ist ein 5- bis 6-gliedriger, monocyclischer, gesättigter Heterocyclylen-Rest mit bis zu zwei Ring-Heteroatomen aus der Reihe N, O und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofurylen, Pyrrolidinylen, Piperidinylen, Piperazinylen und Morpholinylen.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

n die Zahl 2,

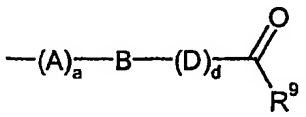
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_5-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen, Ethylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A Methylen oder Ethylen,

B Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Piperidinylen, Piperazinylen oder Pyrrolidinylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Oxo, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert sind,

D Methylen, Ethylen, -OCH_2- oder -NR^{10}-, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, und

R^9 Hydroxy oder einen Rest der Formel -$NR^{11}R^{12}$ bedeutet, worin

R^{11} für Wasserstoff und

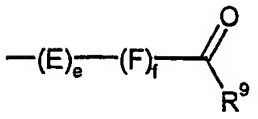
R^{12} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl stehen oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin-, Pyrrolidin- oder Morpholin-Ring bilden,

bedeuten, oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen oder Thiazolylen,

F Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Gleichfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

n die Zahl 2,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_5-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der

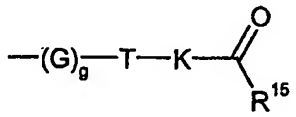
Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen, Ethylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht

R^{13} Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeuten, worin

G Methylen oder Ethylen,

g Null oder 1,

T Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Piperidinylen, Piperazinylen oder Pyrrolidinylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Oxo, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert sind,

K Methylen, Ethylen, -OCH_2- oder -NR^{10}-, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

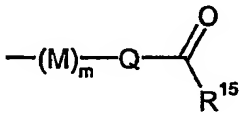
und

R^{15} $-NH_2$ oder $-OR^{16}$, worin R^{16} für C_1-C_4-Alkyl steht,

bedeuten, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m die Zahl 1,

M Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen oder Thiazolylen,

Q Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano und Trifluormethyl substituiert ist,

n die Zahl 2,

R^3 Wasserstoff oder Methyl,

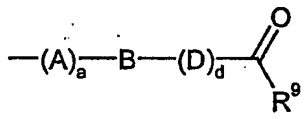
R^4 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl,

R^5 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 Wasserstoff oder Methyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A Methylen oder Ethylen,

B Phenylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

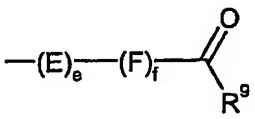
D Methylen, Ethylen oder -OCH_2- und

R^9 Hydroxy bedeuten,

oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazin-Ring bilden, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl und Oxo substituiert sind,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E Phenylen oder Pyridylen,

F Methylen, Ethylen oder -OCH_2-

bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Gleichfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano und Trifluormethyl substituiert ist,

n die Zahl 2,

R^3 Wasserstoff oder Methyl,

R^4 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl,

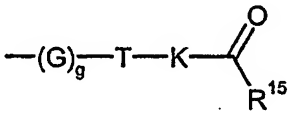
R^5 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{13} Wasserstoff oder Methyl

bedeuten und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeutet, worin

G Methylen oder Ethylen,

g Null oder 1,

T Phenylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

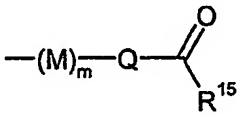
K Methylen, Ethylen oder -OCH_2- und

R^{15} -OR^{16} bedeuten, worinR^{16} für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazin-Ring bilden, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl und Oxo substituiert sind,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m die Zahl 1,

M Phenylen oder Pyridylen,

Q Methylen, Ethylen oder -OCH_2-

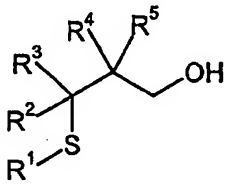
bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

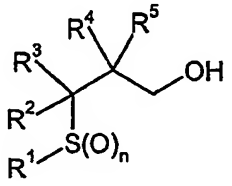
[A] Verbindungen der Formel



(II),

in welcher R^1 bis R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels wie beispielsweise Peroxiden oder Persäuren, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure (mCPBA), in Verbindungen der Formel

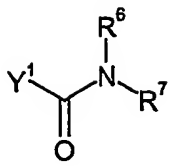


(III),

in welcher R^1 bis R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

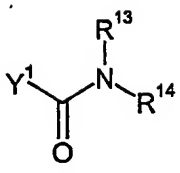
n für die Zahl 1 oder 2 steht,

überführt und diese dann in einem Acylierungsschritt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, entweder mit einer Verbindung der Formeln



(IV)

bzw.



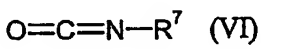
(V),

in welchen

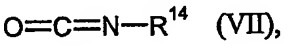
R^6, R^7, R^{13} und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Y^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

oder, falls R^6 in Formel (I) bzw. R^{13} in Formel (Ia) für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formeln



(VI) bzw.



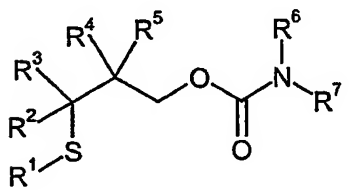
(VII),

in welchen

R^7 und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

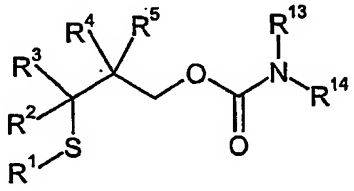
umsetzt oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (IV), (V), (VI) bzw. (VII), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Verbindungen der Formeln



(VIII)

bzw.



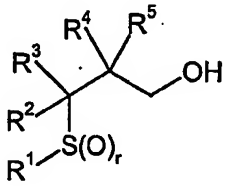
(IX)

in welchen

R^1 bis R^7, R^{13} und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt oder

[C] Verbindungen der Formel



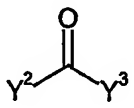
(X),

in welcher

R^1 bis R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

r für Null, 1 oder 2 steht,

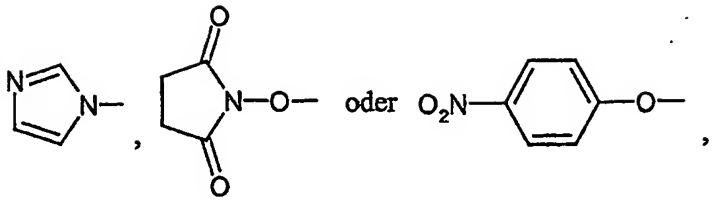
zunächst, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel



(XI),

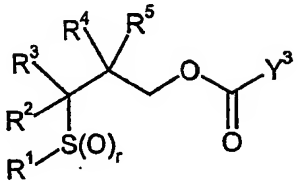
in welcher

Y^2 und Y^3 gleich oder verschieden sind und für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen oder eine Gruppe der Formel



stehen,

zu Verbindungen der Formel

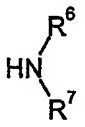


(XII),

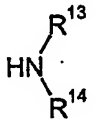
in welcher

R^1 bis R^5, r und Y^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese dann, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines geeigneten Katalysators, mit einer Verbindung der Formeln



bzw.

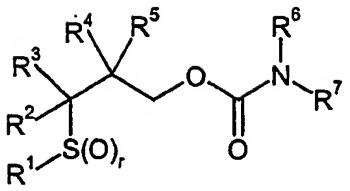


(XIII) (XIV)

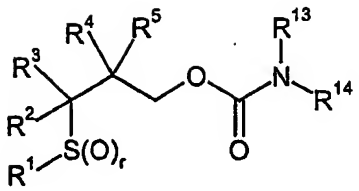
in welchen

R^6, R^7, R^{13} und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Verbindungen der Formeln



bzw.



(XV) (XVI)

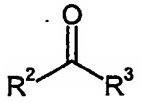
in welchen

R^1 bis R^7, R^{13}, R^{14} und r die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann, sofern r für Null steht, mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen (I) und (Ia) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

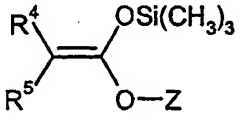
Die Verbindungen (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XVII),

in welcher R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zunächst mit einer Verbindung der Formel

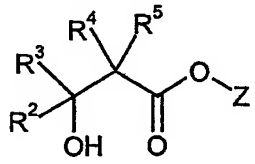


(XVIII),

in welcher R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Z für C_1-C_4-Alkyl steht,

in Gegenwart einer Lewis-Säure, vorzugsweise Titantetrachlorid, in einem inerten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel



(XIX),

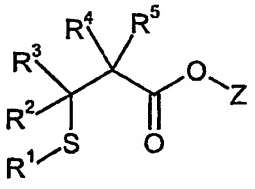
in welcher R^2 bis R^5 und Z die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, diese dann in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Di-(C_1-C_4-alkyl)-azodicarboxylats unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Thiol der Formel

$$R^1\text{-SH} \quad \text{(XX)},$$

in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Verbindungen der Formel

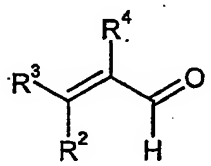


(XXI),

in welcher R^1 bis R^5 und Z die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt und diese anschließend mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel umsetzt.

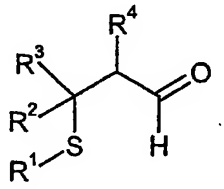
Verbindungen der Formel (II), in der R^5 für Wasserstoff steht, können weiterhin hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XXII),

in welcher R^2 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einem Thiol der Formel (XX) in Verbindungen der Formel

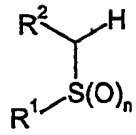


(XXIII),

in welcher R^1 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid, umsetzt. Die Verfahrensschritte (XXII) → (XXIII) → (II) können dabei unter Isolierung des Zwischenproduktes (XXIII) oder in einem "Eintopf"-Verfahren durchgeführt werden [vgl. z.B. Y.-H. Chang, H.W. Pinnick, *J. Org. Chem.* 43, 373-374 (1978)].

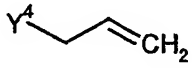
Verbindungen der Formel (II), in der R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen, können weiterhin hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XXIV),

in welcher R^1, R^2 und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

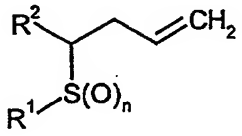
zunächst mit einer geeigneten Base, vorzugsweise n-Butyllithium, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert, anschließend mit einer Verbindung der Formel



(XXV),

in welcher Y^4 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

zu Verbindungen der Formel



(XXVI),

in welcher R^1, R^2 und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, die Verbindungen (XXVI) gegebenenfalls in einem zusätzlichen Schritt nochmals mit einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert und mit einer Verbindung der Formel

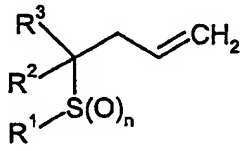
$$R^3\text{–}Y^5 \qquad \text{(XXVII)},$$

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, jedoch nicht für Wasserstoff steht, und

Y^5 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

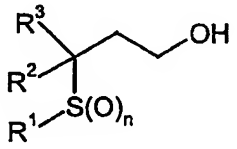
zu Verbindungen der Formel



(XXVIII),

in welcher R^1, R^2, R^3 und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt und dann die Verbindungen (XXVI) bzw. (XXVIII) mittels eines geeigneten Oxidationsmittels, wie Kaliumpermanganat oder Osmiumtetroxid, bevorzugt Osmiumtetroxid, gefolgt in einem zweiten Schritt von einer Reduktion mit einem komplexen Hydrid, bevorzugt Natriumborhydrid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel

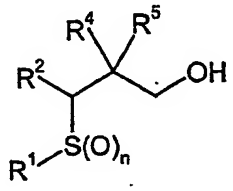


(XXIX),

in welcher R^1, R^2, R^3 und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt.

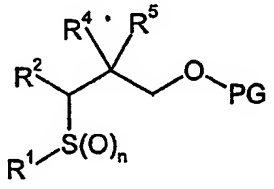
In Analogie zu dem zuvor beschriebenen Verfahren (XXVI) + (XXVII) → (XXVIII) können Verbindungen (III) auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XXX),

in welcher R^1, R^2, R^4, R^5 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst nach literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel

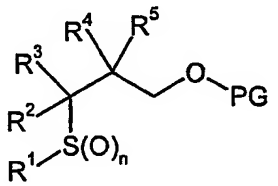


(XXXI),

in welcher R^1, R^2, R^4, R^5 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine geeignete Hydroxy-Schutzgruppe, wie beispielsweise Trimethylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl, steht,

überführt, anschließend mit einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert und mit einer Verbindung der Formel (XXVII) zu Verbindungen der Formel

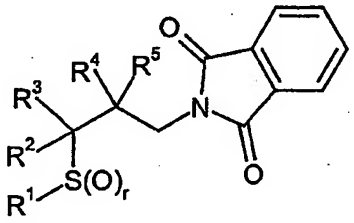


(XXXII),

in welcher R^1 bis R^5, n und PG die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und abschließend die Hydroxy-Schutzgruppe nach literaturüblichen Methoden abspaltet.

Verbindungen der Formeln (I) und (Ia), worin X für eine NH-Gruppe steht, können hergestellt werden, indem man Verbindungen (X) zunächst in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Di-(C_1-C_4-alkyl)-azodicarboxylats unter Mitsunobu-Bedingungen mit Phthalimid in Verbindungen der Formel

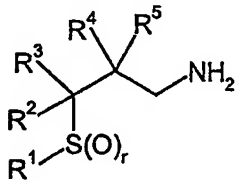


(XXXIII),

in welcher R^1 bis R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

r für Null, 1 oder 2 steht,

überführt, anschließend die Amino-Gruppe mit Hydrazin-Hydrat unter literaturüblichen Bedingungen zu Verbindungen der Formel



(XXXIV),

in welcher R^1 bis R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und

r für Null, 1 oder 2 steht,

freisetzt und die Verbindungen (XXXIV) dann entsprechend den zuvor beschriebenen Verfahrensschritten [A] (III) + (IV) / (V) bzw. (VI) / (VII) → (I) / (Ia) oder [C] (X) + (XI) → (XII) und (XII) + (XIII) / (XIV) → (XV) / (XVI) → (I) / (Ia) weiter umsetzt.

Die Verbindungen (IV), (V), (VI), (VII), (XI), (XIII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XX), (XXII), (XXIV), (XXV) und (XXVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar. Die Verbindungen (X) entsprechen denjenigen der Formel (II) bzw. (III) und die Verbindungen (XXX) denjenigen der Formel (III); sie können jeweils wie dort beschrieben hergestellt werden.

Als Lösemittel für die Oxidation in den Verfahrensschritten [A] (II) → (III), [B] (VIII) / (IX) → (I) / (Ia) bzw. [C] (XV) / (XVI) → (I) / (Ia) eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Amide wie Dimethylformamid oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan.

Die Oxidation erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von –30°C bis +50°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +25°C.

Als Lösemittel für die Acylierung in den Verfahrensschritten [A] (III) + (IV) / (V) bzw. (VI) / (VII) → (I) / (Ia) bzw. [B] (II) + (IV) / (V) bzw. (VI) / (VII) → (VIII) / (IX) eignen sich gleichfalls inerte organische Lösemittel. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlor-

ethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid und deren Mischungen.

Als Base für den Acylierungsschritt eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Besonders bevorzugt ist Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 Mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3, Mol proMol der Verbindung (II) bzw. (III) eingesetzt. Beim Verfahrensschritt [A] (III) + (VI) / (VII) → (I) / (Ia) werden bevorzugt katalytische Mengen (ca. 10 Mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin eingesetzt.

Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +100°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösungsmittel für die Verfahrensschritte [C] (X) + (XI) → (XII) und [C] (XII) + (XIII) / (XIV) → (XV) / (XVI) eignen sich alle inerten Lösemittel. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder deren Mischungen.

Als Base für diese Verfahrensschritte eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Besonders bevorzugt sind Triethylamin und Ethyldiisopropylamin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3, Mol pro Mol der Verbindung (X) bzw. (XII) eingesetzt.

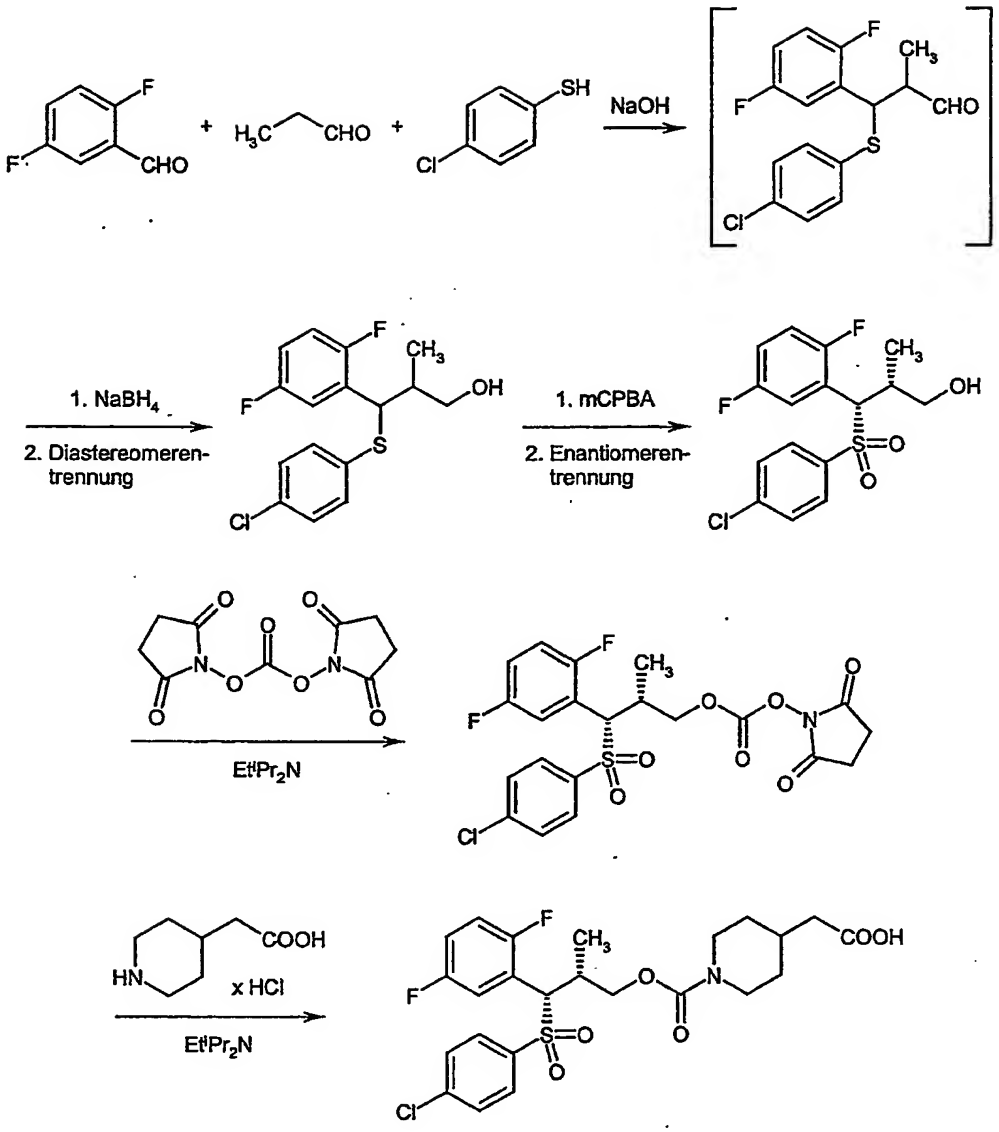
Die Umsetzungen erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +100°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

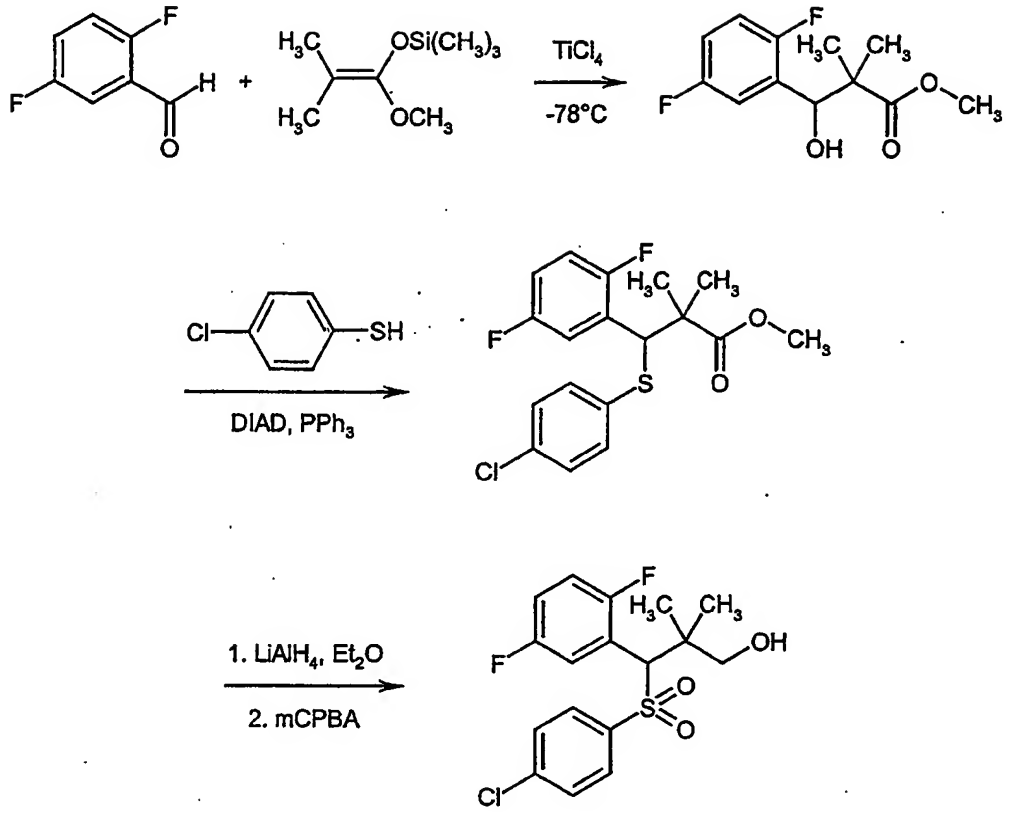
Bei Verbindungen der Formel (XII), worin Y^3 für Imidazolid steht, wird der Verfahrensschritt (XII) + (XIII) / (XIV) → (XV) / (XVI) bevorzugt in Gegenwart äquivalenter Mengen von Trifluormethansulfonsäuremethylester oder Methyliodid als Katalysator durchgeführt.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Formelschemata 1-3 veranschaulicht werden:

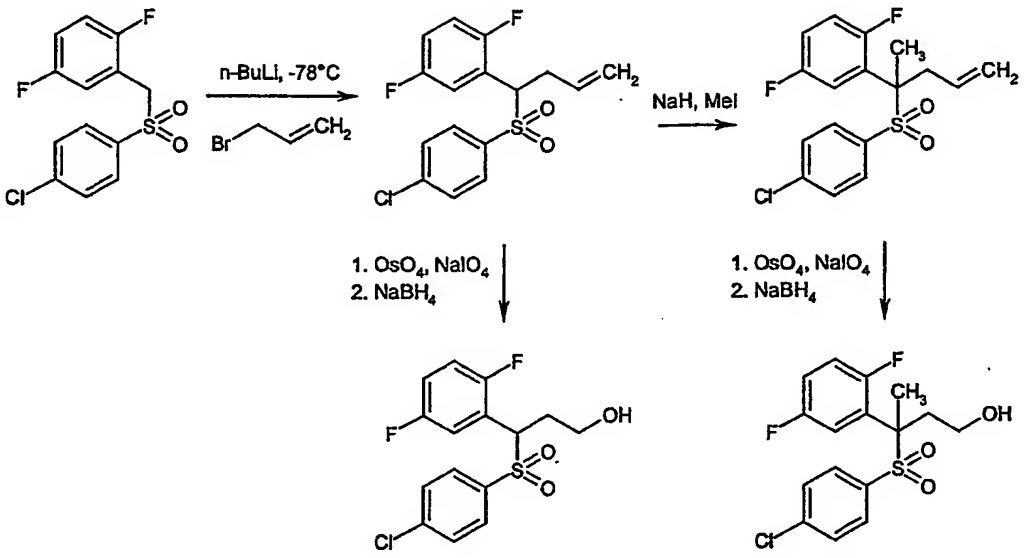
Schema 1


NaOH
1. NaBH4
2. Diastereomeren-trennung
1. mCPBA
2. Enantiomeren-trennung
EtiPr2N
x HCl
EtiPr2N

Schema 2


F
F
H
O
+
H3C
OSi(CH3)3
H3C
OCH3
TiCl4
-78°C
F
H3C
CH3
F
O
CH3
OH
O
Cl
SH
DIAD, PPh3
F
H3C
CH3
F
O
CH3
S
O
Cl
1. LiAlH4, Et2O
2. mCPBA
F
H3C
CH3
OH
F
S
O
O
Cl

Schema 3



[Abkürzungen: n-Bu = n-Butyl, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, Et = Ethyl, mCPBA = meta-Chlorperbenzoesäure, Me = Methyl, Ph = Phenyl, ^{i}Pr = Isopropyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren γ-Sekretase.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von neurodegenerativen Krankheiten, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die in Zusammenhang mit der vermehrten Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden, wie z.B. Aβ, stehen, eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe der Alzheimer'schen Krankheit und/oder damit einhergehender kognitiver Störungen, die beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment", altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia"), posttraumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimer'sche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinson'sche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntington'sche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz oder Schizophrenie mit Demenz.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, die die Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden im Gehirn verhindern. Denkbar ist in diesem Zusammenhang die Kombination mit anderen Arzneimitteln, die Hemmer der β- oder γ-Secretase sind, Arzneimittel die durch ihre Anwesenheit die Ablagerung von amyloiden Plaques erschweren, verzögern oder verhindern. Eine weitere Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist möglich in Kombination mit einer Therapie, die eine erhöhte Immunantwort auf amyloide Peptide bewirkt.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, welche die Lern- und Gedächtnisleistung steigern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttel-

mixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10, vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,001 bis 100, vorzugsweise etwa 0,005 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungen:

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Analytik-Methoden:

Methode 1:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A = 5 ml $HClO_4$/l H_2O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5% B → 2.0 min 40% B → 4.5 min 90% B → 5.5 min 90% B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6:

Instrument: Micromass Platform LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 4.5 min 10% A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 7:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

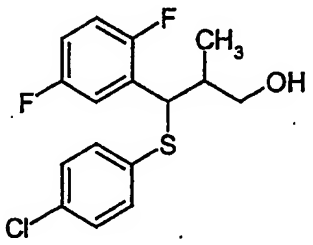
Methode 8:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:

Beispiel 1A

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



500 mg (3.45 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd und 204 mg (3.45 mmol) Propionaldehyd werden in 3 ml Ethanol gelöst, die Lösung wird mit 0.165 ml 10%-iger Natronlauge versetzt und 24 h bei RT gerührt. Danach werden 712 mg (4.83 mmol) 4-Chlorthiophenol langsam bei RT zugegeben. Nach weiteren 20 h wird die Reaktionslösung mit 130 mg (3.45 mmol) Natriumborhydrid versetzt, wobei die Menge in zwei gleich große Portionen geteilt und im Abstand von 0.5 h zugegeben wird. Es wird 3.5 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 10 ml Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird mit wenig Cyclohexan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/2-5% Essigsäureethylester). Die produkthaltigen Fraktionen werden zusammengegeben, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 542 mg (45% d.Th.) eines farblosen, öligen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomeren (jeweils ca. 50% Anteil) besteht.

MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.8-4.5 (2H), 3.65-3.1 (2H), 2.2-2.0 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 1A-1

Aus dem Gemisch der Diastereomeren des Beispiels 1A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel Wasser/ Acetonitril 3:7) als zuerst eluierende Komponente das reine Diastereomer A (in racemischer Form) gewonnen.

MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.35-7.2 (m, 5H), 7.2-7.0 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.6 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 0.8 (d, 3H).

Beispiel 1A-2

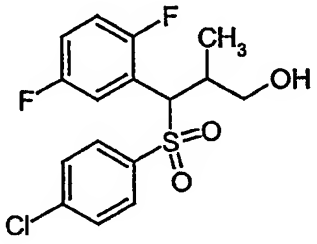
Aus dem Gemisch der Diastereomeren des Beispiels 1A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel Wasser/ Acetonitril 3:7) als später eluierende Komponente das reine Diastereomer B (in racemischer Form) gewonnen.

MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.35-7.25 (m, 5H), 7.2-7.05 (m, 2H), 4.7-4.6 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.2-2.05 (m, 1H), 1.1 (d, 3H).

Beispiel 2A

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



3.75 g (10.94 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und bei RT langsam mit 5.40 g (70% Reinheit; 21.9 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung mit 200 ml 2.5%-iger wässriger Natrium-

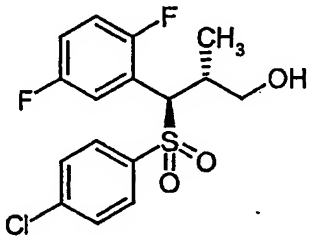
hydrogencarbonat-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/2-20% Essigsäureethylester). Es werden 3.7 g (90% rein per HPLC, 84% d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomeren (ca. 45% Diastereomer A, 55% Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten. Durch nochmalige Chromatographie kann 100% reines Produkt erhalten werden.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6 (s, 2H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.0 (3H), 4.95-4.6 (2H), 3.65-3.0 (2H), 2.7-2.5 (1H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.95 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 2A-1

rac-(2*R*,3*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



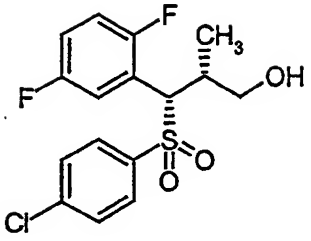
Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1A-1 erhalten.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6 (s, 4H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.05 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.8-2.65 (m, 1H), 0.95 (d, 3H).

Beispiel 2A-2

rac-(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1A-2 erhalten.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.55 (s, 4H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.25-7.1 (m, 1H), 7.1-6.95 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-2.95 (m, 1H), 2.75-2.6 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

Beispiel 2A-3

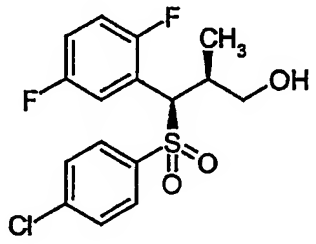
Aus dem Racemat des Beispiels 2A-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralcel OD, Laufmittel iso-Hexan/ Isopropanol 3:1) als schneller eluierende Komponente das reine Enantiomer 1 gewonnen werden.

Beispiel 2A-4

Aus dem Racemat des Beispiels 2A-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralcel OD, Laufmittel 75 iso-Hexan/ Isopropanol 3:1) als später eluierende Komponente das reine, dem Beispiel 2A-3 komplementäre Enantiomer 2 gewonnen werden.

Beispiel 2A-5

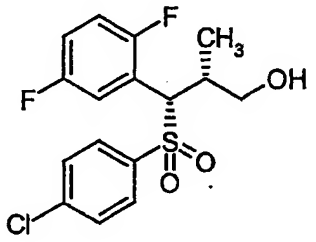
(2*S*,3*R*)- 3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



Aus dem Racemat des Beispiels 2A-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als schneller eluierende Komponente das reine Enantiomer 3 gewonnen werden.

Beispiel 2A-6

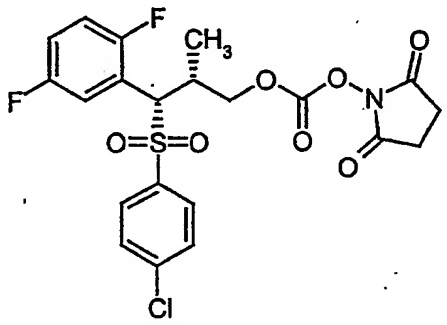
(2*R*,3*S*)- 3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



Aus dem Racemat des Beispiels 2A-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als später eluierende Komponente das reine, dem Beispiel 2A-5 komplementäre Enantiomer 4 gewonnen werden, dessen Absolutkonfiguration durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde.

Beispiel 3A

1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion

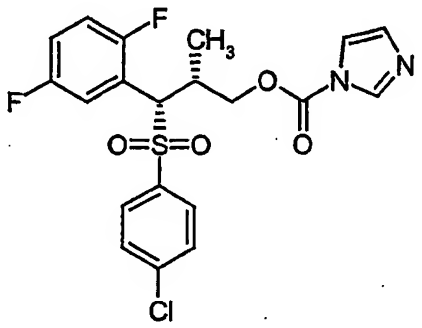


Zu einer Lösung von 1.00 g (2.77 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 2A-6) in 7.5 ml Acetonitril werden 1.45 ml (8.32 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1.06 g (4.16 mmol) *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat gegeben. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die so erhaltenen organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt ist rein genug für weitere Umsetzungen. Es werden 1.45 g (75% d.Th.) eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.67$ min, m/z = 502 $[M+H]^+$.

Beispiel 4A

(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 1H-imidazol-1-carboxylat



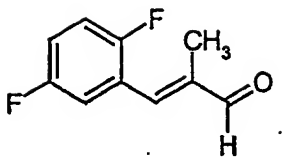
Zu einer Lösung von 500 mg (1.39 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 2A-6) in 7.5 ml Acetonitril werden sukzessive 0.72 ml (4.16 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 337 mg (2.08 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Die Mischung wird 16 h bei RT gerührt. Anschließend verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht zweimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft im Vakuum bis zur Trockene ein. Die Umsetzung verläuft quantitativ.

Beispiel 5A

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-1-propanol

Stufe a):

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-2-propenal



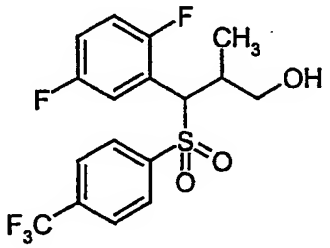
75 g (528 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd und 30.6 g (528 mmol) Propional werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Eiskühlung mit 25 ml (62.5 mmol) 2.5 M Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser/Salzsäure gegossen, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingeengt. Anschließende Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Petrolether) liefert 55.2 g (55% d.Th.) der Titelverbindung.

MS (EI): m/z = 182 $[M]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.6 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

Stufe b):

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-1-propanol



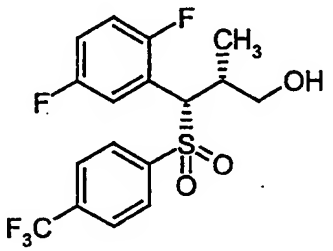
Zu einer Lösung von 657 mg (3.61 mmol) 3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-2-propenal in 5 ml Ethanol bei 0°C werden 0.22 ml (0.44 mmol) 2 M Natronlauge und 900 mg (5.05 mmol) 4-Trifluormethylthiophenol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt, langsam portionsweise mit 150 mg (3.97 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 15 ml Dichlormethan verdünnt, auf 0°C gekühlt, mit 3.56 g (70% Reinheit; 14.4 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in zwei Portionen mit einer

Stunde Abstand versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 907 mg (64% d.Th.) der Titelverbindung als Diastereomerengemisch.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.82$ min, m/z = 417 $[M+Na]^+$.

Beispiel 5A-1

(2*R*,3*S*)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-1-propanol



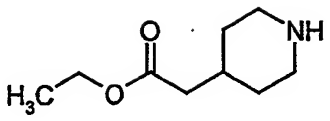
Aus dem Gemisch der Diastereomeren des Beispiels 5A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 60 Si, Laufmittel iso-Hexan/Isopropanol 9:1) als später eluierende Komponente das reine Diastereomer B in racemischer Form gewonnen. Aus dem Racemat des Diastereomers B wird anschließend durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als später eluierende Komponente die Titelverbindung als reines Enantiomer gewonnen.

MS (ESI): m/z = 417 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.85 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.25-7.1 (m, 1H), 7.05-6.9 (m, 1H), 4.8-4.65 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

Beispiel 6A

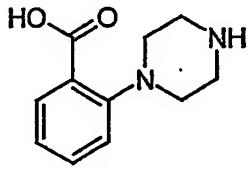
4-Piperidinylessigsäureethylester



Die Titelverbindung wird nach *J. Am. Chem. Soc.* 75, 6249-6252 (1953) erhalten.

Beispiel 7A

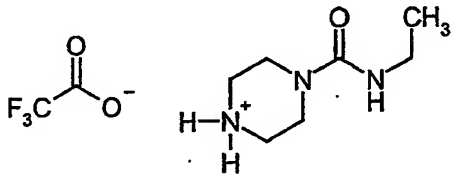
N-Piperazinyl-2-benzoesäure



Der korrespondierende *N*-Piperazinyl-2-benzoesäuremethylester wird nach *Tetrahedron Lett.* 35, 7331-7334 (1994) erhalten. Die Hydrolyse des Methylesters zur Carbonsäure erfolgt mit Natronlauge unter üblichen Bedingungen.

Beispiel 8A

N-Ethyl-1-piperazincarboxamid-Trifluoracetat



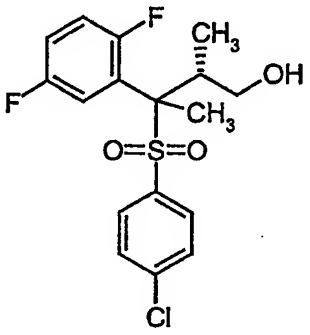
Man versetzt 800 mg (0.80 mmol) p-Nitrophenylcarbonat-Wang-Polystyrol-Harz (Fa. Novabiochem) mit einer Lösung von 0.3 ml (4.00 mmol) Piperazin in 15 ml N,N-Dimethylformamid und schüttelt die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Das Harz wird abfiltriert und mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Anschließend wird eine Lösung von 0.32 ml (4.00 mmol)

Ethylisocyanat in 5 ml THF zugegeben und mit 10 mg (0.08 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Man schüttelt 16 h bei Raumtemperatur, filtriert anschließend das Harz ab und wäscht mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan. Zur Abspaltung des Produkts vom Trägerharz behandelt man mit 20 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) 1 h lang bei Raumtemperatur, filtriert vom Polymer ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das Produkt ist rein genug für weitere Umsetzungen.

MS (ESI pos.): m/z = 158 $[M+H]^+$.

Beispiel 9A

(2R)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-butanol



Zu einer Lösung von 1.2 g (3.33 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 2A-6) in 10 ml DMF werden 0.45 g (6.65 mmol) Imidazol gegeben und nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur 1.00 g (6.65 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid zugefügt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt anschließend mit 50 ml Ethylacetat und wäscht dreimal mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu einer Lösung des so erhaltenen Zwischenprodukts in 15 ml THF werden portionsweise 0.66 g (16.6 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) eingetragen. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren, gibt dann 1.05 ml (16.6 mmol) Methyliodid zu und lässt weitere 16 h bei Raumtemperatur rühren. Der Ansatz wird anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 10 ml einer 1 M

Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF aufgenommen. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, dampft im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch präparative HPLC. Man erhält 985 mg (79% d.Th.) der Titelverbindung.

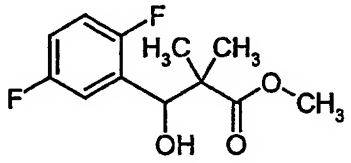
LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.62$ min, m/z = 375 $[M+H]^+$.

Beispiel 10A

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropyl 1-pyrrolidin-carboxylat

Stufe a):

3-(2,5-Difluorphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionsäuremethylester



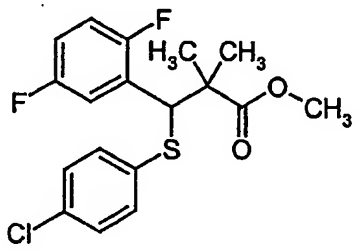
Eine Lösung von 2.00 g (14.07 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd in 100 ml absolutem Dichlormethan wird auf -78°C gekühlt und mit 1.54 ml (14.07 mmol) Titan(IV)-chlorid versetzt. Es werden 2.57 ml (12.67 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethyl-siloxypropen in 50 ml absolutem Dichlormethan hinzugetropft. Nach einer Stunde bei -78°C wird die Reaktion mit 100 ml Wasser gestoppt und die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1, 10:1) liefert 2.83 g (82% d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min.

MS (DCI): m/z = 245 $[M+NH_4]^+$.

Stufe b):

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropionsäure-methylester



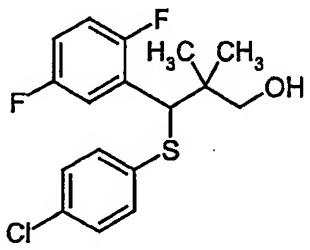
0.70 g (2.87 mmol) 3-(2,5-Difluorphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionsäure-methylester und 7.52 g (28.7 mmol) Triphenylphosphin werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 5.54 ml (28.7 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und nach 10 Minuten 0.83 g (5.73 mmol) 4-Chlorthiophenol zugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 0.80 g (75% d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.7$ min.

MS (DCI): m/z = 388 $[M+NH_4]^+$.

Stufe c):

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol



Unter einer Argonatmospäre werden 0.86 ml (0.86 mmol) einer 1 M Mischung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran mit 5 ml absolutem Diethylether ver-

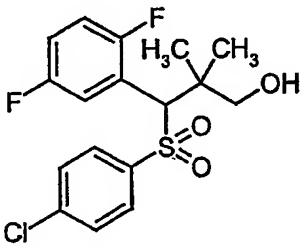
dünnt und zum Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von 0.40 g (1.08 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropionsäuremethylester in 5 ml absolutem Diethylether wird langsam zugetropft. Die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt und die Reaktion nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Wasser gestoppt. Nach Zugabe von 0.1 M Salzsäure wird mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung des Rückstands mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 0.23 g (94% d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.25$ min.

MS (DCI): $m/z = 360$ $[M+NH_4]^+$.

Stufe d):

3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol



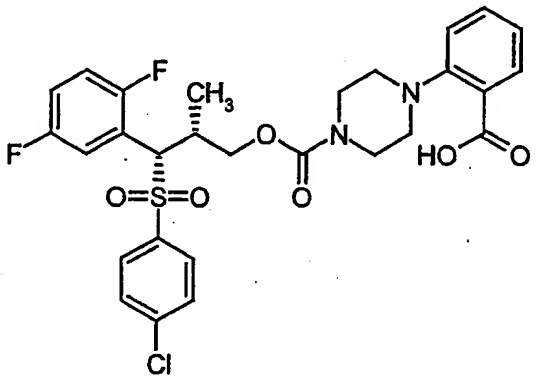
0.20 g (0.59 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)-sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 0.32 g (1.29 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 0.16 g (98% d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.87$ min, $m/z = 397$ $[M+Na]^+$.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

2-[4-({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-1-piperazinyl]-benzoesäure



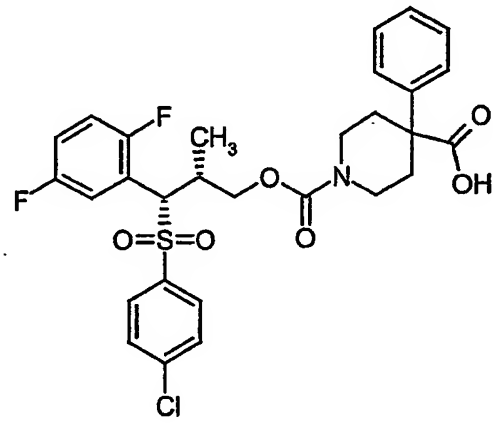
Eine Lösung von 100 mg (0.20 mmol) 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) und 0.10 ml (0.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 1 ml Acetonitril wird mit 49 mg (0.24 mmol) 2-(1-Piperazinyl)-benzoesäure versetzt. Zur Verbesserung der Löslichkeit werden 3 ml *N,N*-Dimethylformamid zugefügt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und das Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 90 mg (76% d.Th.) eines farblosen Feststoffs.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.32 (d, 1H), 7.67-7.12 (m, 8H), 6.99-6.88 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.11-2.85 (br, 8H), 1.57 (d, 1H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 4.27 min, m/z = 593 $[M+H]^+$.

Beispiel 2

1-({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-4-phenyl-4-piperidincarbonsäure



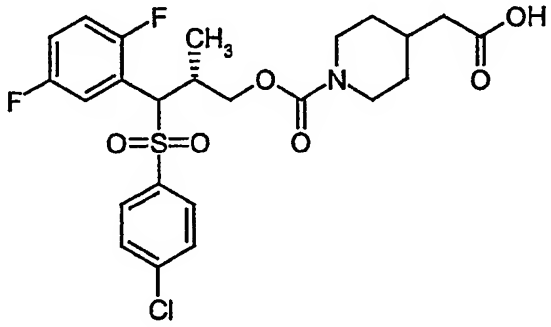
Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.9-12.6 (br, 1H), 7.65-6.92 (m, 12H), 4.76 (d, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.85-3.60 (m, 3H), 3.11-2.78 (m, 5H), 2.43-2.28 (br, 2H), 1.80-1.52 (br, 2H), 1.41 (d, 1H).

LC/MS (Methode 6): R_t = 3.99 min, m/z = 592 $[M+H]^+$.

Beispiel 3

[1-({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-4-piperidinyl]-essigsäure

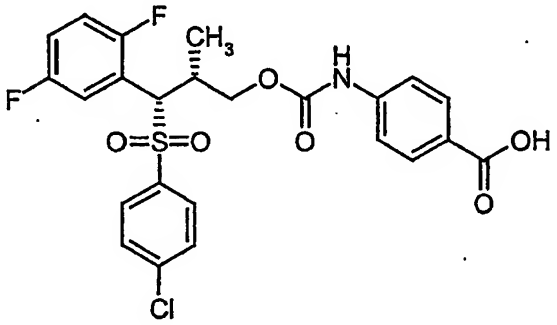


1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) wird analog Beispiel 1 mit 4-Piperidinylessigsäureethylester umgesetzt. Man erhält 65 mg (59% d.Th.) eines farblosen Öls. Das so gewonnene Zwischenprodukt wird in 2 ml THF gelöst, mit 0.43 ml 2 M Natronlauge versetzt und 16 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird durch Zugabe von 0.86 ml 1 M Salzsäure neutralisiert, mit 2 ml DMSO verdünnt und im Vakuum von THF und Wasser befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 47 mg (83% d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.58-7.45 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.02-6.78 und 6.75-6.65 (2m, zus. 2H), 4.71 und 4.57 (2d, zus. 1H), 4.18, 4.12-3.92 und 3.77 (dd, m, dd, zus. 4H), 3.17-3.02 und 3.03-2.90 (2m, zus. 1H), 2.86-2.67 (m, 2H), 2.31 (dd, 2H), 2.04-1.90 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.55 und 1.15 (2d, zus. 3H), 1.29-1.04 (m, 2H).

Beispiel 4

4-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-benzoesäure



Eine Lösung von 167 mg (0.37 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 1H-imidazol-1-carboxylat (Beispiel 4A) in 3 ml THF wird auf 10°C gekühlt und bei dieser Temperatur mit 66 mg (0.40 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester versetzt. Man lässt unter Rühren innerhalb von 10 min

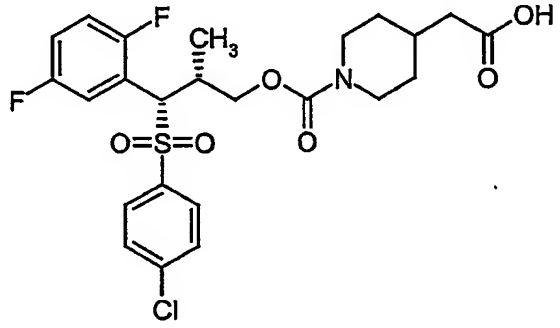
auf RT kommen und setzt 0.15 ml (1.10 mmol) Triethylamin zu. Nach weiteren 5 min gibt man 78 mg (0.40 mmol) 4-Amino-*tert.*-butylbenzoat zu und rührt 16 h bei RT nach. Dann wird im Vakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und durch präparative HPLC gereinigt. Das so erhaltene Ester-Zwischenprodukt wird mit 5 ml einer Lösung von TFA in Dichlormethan (1:1) behandelt. Nach Eindampfen im Vakuum wird erneut mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 72 mg (37% d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.05 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78-6.68 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 1.54 (d, 3H).

LC/MS (Methode 6): R_t = 4.25 min, m/z = 524 $[M+H]^+$.

Beispiel 5

[1-({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-4-piperidinyl]-essigsäure



Die Titelverbindung wird durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit 4-Piperidinylessigsäure-Hydrochlorid analog Beispiel 1 ohne Zusatz von DMF gewonnen.

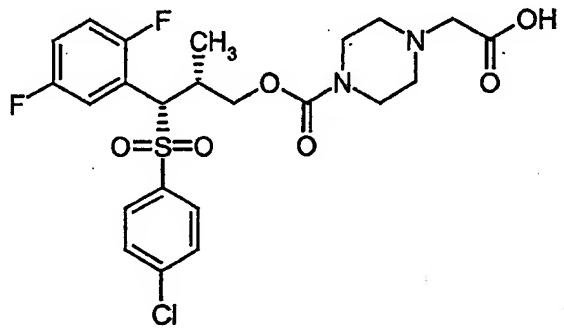
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.4 (br, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.39-7.23 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.16-3.92 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H),

3.00-2.90 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.24-1.03 (m, 2H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.85 min, m/z = 530 $[M+H]^+$.

Beispiel 6

[1-({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-4-piperazinyl]-essigsäure



Die Titelverbindung wird durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit 4-Piperazinylessigsäure-Dihydrochlorid analog Beispiel 1 gewonnen.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.53-7.20 (m, 5H), 6.99-6.85 (m, 1H), 6.79-6.64 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.59-3.48 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 4H), 1.52 (d, 3H).

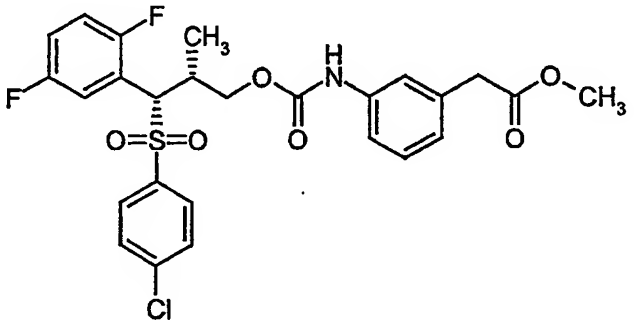
LC/MS (Methode 2): R_t = 3.15 min, m/z = 531 $[M+H]^+$.

Beispiel 7

{3-[({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-phenyl}-essigsäure

Stufe a):

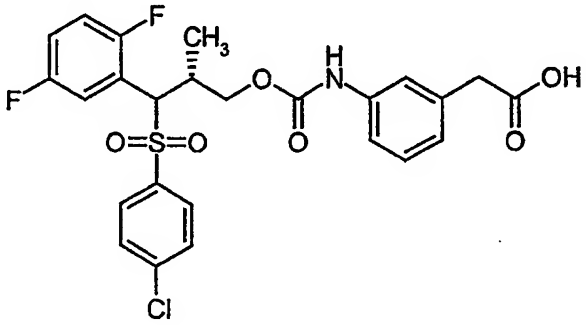
{3-[({[(2*R*, 3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-phenyl}-essigsäuremethylester



Die Titelverbindung wird analog zum Zwischenprodukt des obigen Beispiels 4 aus (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 1H-imidazol-1-carboxylat (Beispiel 4A) und (3-Aminophenyl)-essigsäuremethylester gewonnen. LC/MS (Methode 2): R_t = 4.15 min, m/z = 552 $[M+H]^+$.

Stufe b):

{3-[({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-phenyl}-essigsäure



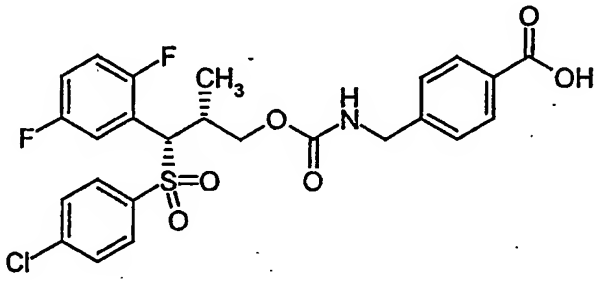
Eine Lösung von 75 mg (0.14 mmol) {3-[({[(2R, 3S)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-phenyl}-essigsäure-methylester in 5 ml Dichlormethan wird mit 35 mg (0.27 mmol) Kaliumtrimethylsilanolat versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend werden 3 ml einer Mischung aus Essigsäure/THF/Wasser (8:8:1) zugesetzt. Nach 1 h entfernt man im Vakuum die Lösungsmittel, nimmt in DMSO auf und reinigt durch präparative HPLC. Man erhält 24 mg (33% d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.58-7.19 (m, 7H), 7.08-6.61 (m, 5H), 4.75 und 4.63 (2d, zus. 1H), 4.41-4.38, 4.20-4.04 und 3.93-3.79 (3m, zus. 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.23-2.92 (m, 1H), 1.57 und 1.13 (2d, zus. 3H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.69 und 3.73 min, m/z = 538 $[M+H]^+$.

Beispiel 8

4-{[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-methyl}-benzoesäure



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 1 durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit 4-Aminomethylbenzoesäure in Gegenwart von *N,N*-Diisopropylethylamin.

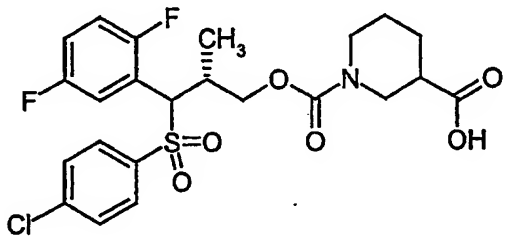
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.18-8.00 (m, 2H), 7.55-7.20 (m, 7H), 6.98-6.82 (m, 1H), 6.78-6.60 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 1.55 (d, 3H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 4.14 min.

MS (ESI): m/z = 538 $[M+H]^+$.

Beispiel 9

1-({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-3-piperidincarbonsäure



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 1 durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit Piperidin-2-carbonsäureethylester und anschließende Verseifung des Ester-Zwischenprodukts mit 0.58 ml 2 N Natronlauge in 1 ml THF bei 50°C. Anschließend wird mit 1 N Salzsäure neutralisiert, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 46 mg (75% d.Th.) der Titelverbindung.

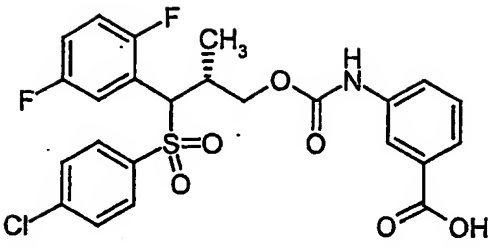
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62-7.46 und 7.40-7.29 (2m, zus. 5H), 7.01-6.64 (m, 2H), 4.83-4.70 und 4.65-4.53 (2m, zus. 1H), 4.28-3.64 (m, 4H), 3.38-2.84 (m, 3H), 2.62-2.42 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.80 min.

MS (ESI): m/z = 516 $[M+H]^+$.

Beispiel 10

3-[({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}carbonyl)-amino]-benzoesäure



Eine Lösung von 126 mg (0.35 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 2A-6) in 3 ml THF wird sukzessive mit 4 mg (0.03 mmol) *N,N*-Dimethylaminopyridin und 100 mg (0.52 mmol) Ethyl 3-isocyanatobenzoat versetzt. Man lässt 4 h bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum ein, nimmt anschließend in Acetonitril auf, trennt das Rohgemisch mittels präparativer HPLC und erhält 165 mg (86% d.Th.) des Ester-Zwischenprodukts. Die anschließende Esterverseifung erfolgt analog Beispiel 9.

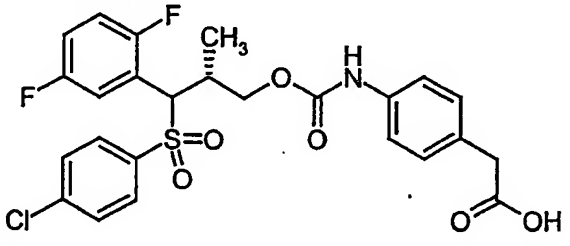
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04-7.95 (m, 1H), 7.88-7.67 (m, 2H), 7.60-7.29 (m, 6H), 7.03-6.68 (m, 3H), 4.77 und 4.65 (2d, zus. 1H), 4.40, 4.22-4.12 und 3.94 (dd, m, dd, zus. 2H), 3.25-3.12 und 3.09-2.98 (2m, zus. 1H), 1.58 und 1.16 (2d, zus. 3H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 4.24 min.

MS (ESI): m/z = 524 $[M+H]^+$.

Beispiel 11

{4-[({[(2*R*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-amino]-phenyl}-essigsäure



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 10 durch Umsetzung von (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 2A-6)

mit Methyl (4-isocyanatophenyl)-acetat. Die anschließende Verseifung des Ester-Zwischenprodukts geschieht analog Beispiel 7 / Stufe b).

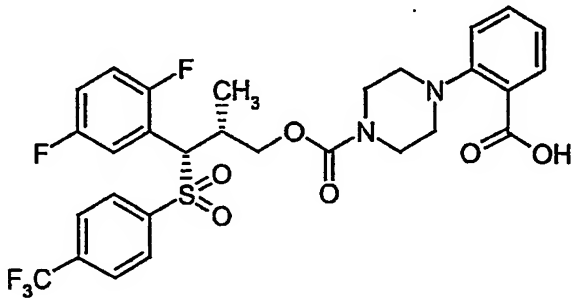
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60-7.45 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.06-6.67 (m, 2H), 6.64 und 6.58 (2s, zus. 1H), 4.76 und 4.62 (2d, zus. 1H), 4.36, 4.11, 3.98 (3dd, zus. 2H), 3.62 (s, 2H), 3.23-2.94 (m, 1H), 1.57 und 1.16 (2d, zus. 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.65 min.

MS (ESI): m/z = 538 $[M+H]^+$, 560 $[M+Na]^+$.

Beispiel 12

2-(4-{[((2*R*,3*S*)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-propyl)-oxy]-carbonyl}-1-piperazinyl)-benzoesäure



153 mg (0.39 mmol) (2*R*,3*S*)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-1-propanol (Beispiel 5A-1) und 156 mg (0.78 mmol) 4-Nitrophenylkohlensäurechlorid werden in 5 ml absolutem Pyridin suspendiert, 4 h lang auf 60°C erhitzt, mit 480 mg (2.33 mmol) *N*-Piperazinyl-2-benzoesäure (Beispiel 7A) versetzt und 2 h bei 60°C gerührt. Nach weiterem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird am Rotationsverdampfer bei 40°C eingeengt, mit 1 ml 1 M wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung versetzt und mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure) gereinigt. Man erhält 140 mg (56% d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.95 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H),

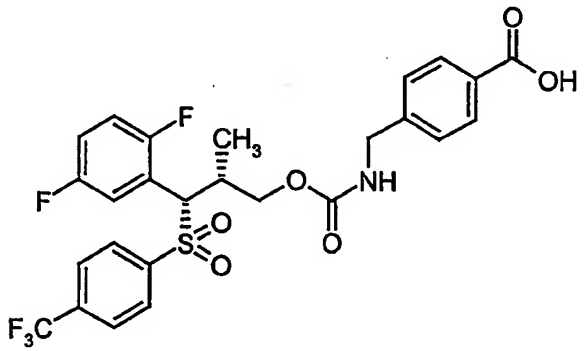
4.90 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.55-3.45 (br. s, 4H), 3.1-2.95 (m, 5H), 1.45 (d, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.66 min.

MS (ESI pos.): m/z = 627 $[M+H]^+$.

Beispiel 13

4-[({[((2*R*,3*S*)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]-sulfonyl}-propyl)-oxy]-carbonyl}-amino)-methyl]-benzoesäure

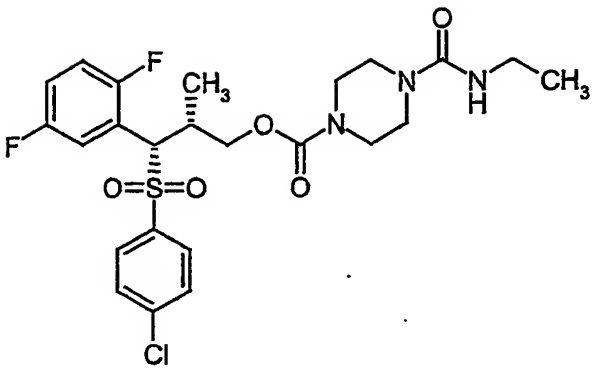


Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog Beispiel 12.

MS (DCI): m/z = 589 $[M+NH_4]^+$.

Beispiel 14

(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 4-[(ethyl-amino)-carbonyl]-1-piperazincarboxylat



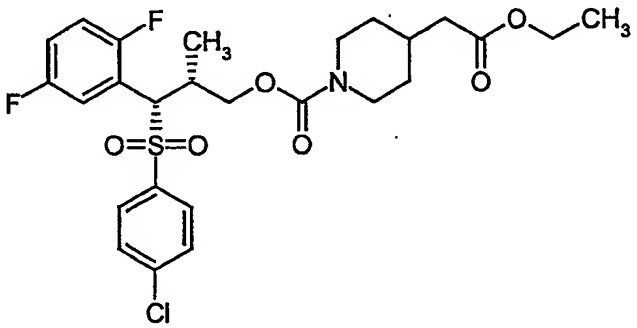
Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit *N*-Ethyl-1-piperazincarboxamid-Trifluoracetat (Beispiel 8A) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48 (d, 2H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.48-3.23 (m, 10H), 3.15-2.92 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.16 (t, 3H).

LC/MS (Methode 6): R_t = 3.64 min, m/z = 544 $[M+H]^+$.

Beispiel 15

[1-({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-4-piperidinyl]-essigsäureethylester:



Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 durch Umsetzung von 1-[({[(2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}-carbonyl)-

oxy]-2,5-pyrrolidindion (Beispiel 3A) mit 4-Piperidinylessigsäureethylester (Beispiel 6A) erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47 (d, 2H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.95-6.84 (m, 1H), 6.73-6.64 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.09-3.92 (m, 3H), 3.76 (dd, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.20-1.02 (m, 2H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 4.48 min, m/z = 558 $[M+H]^+$.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Bestimmung der Inhibition der Freisetzung von A-beta in Zellkultur:

a) Zellkultur

Um die Inhibition der Aβ-Freisetzung messen zu können, wurden humane Zelllinien (H4, HEK293) erzeugt, die stabil die 695 Aminosäuren-lange, neuronale Spleiß-variante von humanem APP überexprimieren. Um die Menge an generiertem Aβ weiter zu erhöhen, wurde zusätzlich die familiäre Alzheimer-Doppelmutation „Swedish" eingeführt, bei der die Lysin- und Methioninreste an den Positionen 595 bzw. 596 des Moleküls APP695 durch die Aminosäuren Asparagin und Leucin ersetzt sind. Die Zellen wurden in „Dulbecco's Modified Eagles Medium" (DMEM, mit 4500 mg/l Glucose, 110 mg/l Natriumpyruvat, 5 Vol.-% foetalem Kälberserum (FKS), 1% nicht-essentieller Aminosäuren) kultiviert, dem der Selektionsmarker Geniticin G418 zugesetzt war [alle Zellkulturmethoden wurden nach Standard-methoden durchgeführt; Sambrook, J., Fritsch, E.F., and Maniatis, T. (1989), Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbour Laboratory Press]. Um die Wirkung von Substanzen auf die Inhibition der Prozessierung von APP zu testen, wurden ca. 20 000 Zellen in eine 96-Multititerplatte verdünnt. Am nächsten Tag wurde das Kulturmedium entfernt und durch biotin- und serumfreies Medium ersetzt, in das die Substanzen so verdünnt wurden, dass eine Konzentration von 10 µM bei einem Dimethylsulfoxid (DMSO)-Gehalt von 0.5% erreicht wurde. Als Kontrolle diente 0.5% DMSO. Von Substanzen, die eine Inhibition der Aβ-Generierung zeigten, wurden darüber hinaus auch Dosis-Wirkungsbeziehungen durch Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen untersucht. Nach 16 h wurde der Überstand abgenommen und analysiert.

b) Detektion von Aβ mit dem IGEN-Analyzer

Für die Detektion der Gesamtmenge an Aβ wurden die folgenden Komponenten verwendet: 50 µl Zellkulturüberstand wurden mit 25 µl biotinyliertem Antikörper 4G8 (erkennt die Aminosäuren 17-25 von Aβ), 25 µl Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper 6E10 (erkennt den N-Terminus von Aβ) und 50 µl magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kügelchen versetzt. Für die Detektion von Aβ40 wurden

die folgenden Komponenten verwendet: 50 µl Zellkulturüberstand wurden mit 25 µl biotinyliertem Antikörper G2-10 (erkennt den C-Terminus von Aβ 40), 25 µl Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper W02 (erkennt den N-Terminus von Aβ) und 50 µl magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kügelchen versetzt. Parallel wurde eine Verdünnungsreihe mit synthetischem Aβ 40 angesetzt. Die Proben wurden bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend mit Hilfe des IGEN-Analyzers gemessen. Typischerweise wurde in mindestens zwei unabhängigen Experimenten jede Probe dreimal gemessen. Die verwendeten Antikörper und Lösungen wurden nach den Vorschriften des Herstellers des Analyzers, der Firma IGEN, Inc. (Gaitersburg, Maryland, USA), vorbereitet. Die Messung wurde ebenfalls nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Die Ausführungsbeispiele zeigen in diesem Test IC_{50}-Werte von 1 bis 3000 nM.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) und 2 mg Magnesiumstearat. Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 min. lang gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

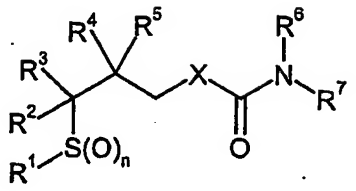
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

n 1 oder 2,

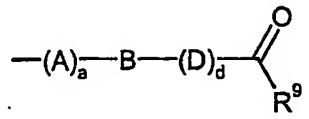
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, wobei C_1-C_6-Alkyl und C_3-C_8-Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Amino-C_1-C_6-alkyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy,

X Sauerstoff, C_1-C_6-Alkylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^6 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A C_1-C_6-Alkylen,

B C_6-C_{10}-Arylen, Heteroarylen oder Heterocyclylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Oxo, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

D C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel $-NR^{10}-$ ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht, und

R^9 Hydroxy oder einen Rest der Formel $-NR^{11}R^{12}$, worin

R^{11} für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_{10}-Cycloalkyl und

R^{12} für C_1-C_6-Alkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder C_3-C_{10}-Cycloalkyl stehen

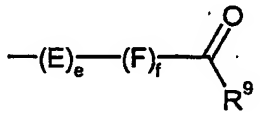
oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden,

bedeuten, oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E C_6-C_{10}-Arylen oder Heteroarylen,

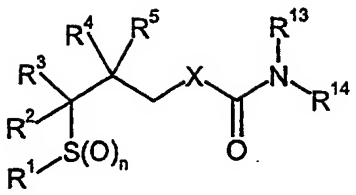
F C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel $-NR^{10}-$ ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_6-alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

n 1 oder 2,

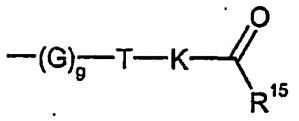
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Cyano, Trifluormethyl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, wobei C_1-C_6-Alkyl und C_3-C_8-Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, Amino-C_1-C_6-alkyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_6-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_1-C_6-Alkoxy,

X Sauerstoff, C_1-C_6-Alkylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

R^{13} Wasserstoff, C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeuten, worin

G C_1-C_6-Alkylen,

g Null oder 1,

T C_6-C_{10}-Arylen, Heteroarylen oder Heterocyclylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Oxo, Hydroxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sind,

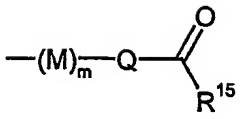
K C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel -NR^{10}- ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht, und

R^{15} -NH_2 oder -OR^{16}, worin R^{16} für C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_{10}-Cycloalkyl oder Heterocyclyl steht,

bedeuten, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_6-C_{10}-Aryl, C_1-C_6-Alkyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m Null oder 1,

M C_6-C_{10}-Arylen oder Heteroarylen,

Q C_1-C_6-Alkylen, worin gegebenenfalls eine CH_2-Gruppe gegen ein Sauerstoffatom oder gegen eine Gruppe der Formel -NR^{10}- ausgetauscht ist, worin R^{10} für Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl steht,

bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

n die Zahl 2,

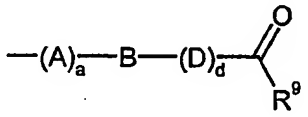
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_5-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen, Ethylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A Methylen oder Ethylen,

B Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Piperidinylen, Piperazinylen oder Pyrrolidinylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Oxo, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert sind,

D Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, und

R^9 Hydroxy oder einen Rest der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet, worin

R^{11} für Wasserstoff und

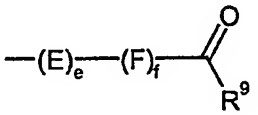
R^{12} für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl stehen oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin-, Pyrrolidin- oder Morpholin-Ring bilden,

bedeuten, oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen oder Thiazolylen,

F Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, Formel (Ia), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, Hydroxy-C_1-C_4-alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

n die Zahl 2,

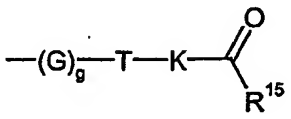
R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_5-Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl und (C_1-C_4-Alkoxy)-carbonyl substituiert sind,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen, Ethylen oder $-NR^8-$, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht

R^{13} Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeuten, worin

G Methylen oder Ethylen,

g Null oder 1,

T Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen, Thiazolylen, Piperidinylen, Piperazinylen oder Pyrrolidinylen, die jeweils gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Oxo, C_1-C_4-Alkyl und C_1-C_4-Alkoxy substituiert sind,

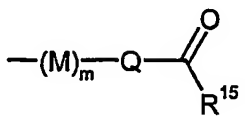
K Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht, und

R^{15} $-NH_2$ oder $-OR^{16}$, worin R^{16} für C_1-C_4-Alkyl steht,

bedeuten, oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl, Oxo und Hydroxy substituiert ist,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m die Zahl 1,

M Phenylen, Pyridylen, Pyrimidylen, Thienylen, Pyrrolylen, Oxazolylen oder Thiazolylen,

Q Methylen, Ethylen, $-OCH_2-$ oder $-NR^{10}-$, worin R^{10} für Wasserstoff oder Methyl steht,

bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 3, Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano und Trifluormethyl substituiert ist,

n die Zahl 2,

R^3 Wasserstoff oder Methyl,

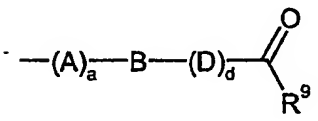
R^4 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl,

R^5 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen oder $-NR^8-$, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 Wasserstoff oder Methyl und

R^7 einen Rest der Formel



bedeuten, worin

a und d unabhängig voneinander Null oder 1,

A Methylen oder Ethylen,

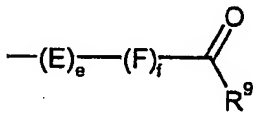
B Phenylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

D Methylen, Ethylen oder $-OCH_2-$und

R^9 Hydroxy bedeuten, oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazin-Ring bilden, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl und Oxo substituiert sind,

wobei der R^6 und R^7 enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

e und f unabhängig voneinander Null oder 1,

E Phenylen oder Pyridylen,

F Methylen, Ethylen oder $-OCH_2-$ bedeuten und

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 2 oder 4, Formel (Ia), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano und Trifluormethyl substituiert ist,

n die Zahl 2,

R^3 Wasserstoff oder Methyl,

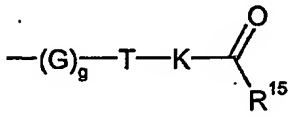
R^4 Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl,

R^5 Wasserstoff, Methyl oder Methoxy,

X Sauerstoff, Methylen oder -NR^8-, worin R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{13} Wasserstoff oder Methyl bedeuten und

R^{14} einen Rest der Formel



bedeutet, worin

G Methylen oder Ethylen,

g Null oder 1,

T Phenylen, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

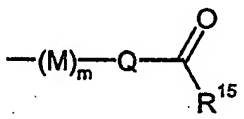
K Methylen, Ethylen oder -OCH_2- und

R^{15} -OR^{16} bedeuten, worinR^{16} für Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

R^{13} und R^{14} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidin- oder Piperazin-Ring bilden, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Methyl und Oxo substituiert sind,

wobei der R^{13} und R^{14} enthaltende Heterocyclus obligatorisch mit einem Rest der Formel



substituiert ist, worin

m die Zahl 1,

M Phenylen oder Pyridylen,

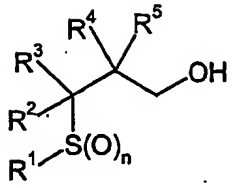
Q Methylen, Ethylen oder $-OCH_2-$ bedeuten und

R^{15} die oben angegebene Bedeutung aufweist,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

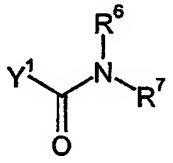
[A] Verbindungen der Formel (II),



(III),

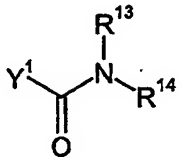
in welcher R^1 bis R^5 die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und n für die Zahl 1 oder 2 steht,

in einem Acylierungsschritt entweder mit einer Verbindung der Formeln



(IV)

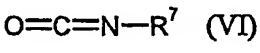
bzw.



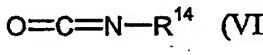
(V),

in welchen R^6, R^7, R^{13} und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen aufweisen und Y^1 für eine Abgangsgruppe steht,

oder, falls R^6 in Formel (I) bzw. R^{13} in Formel (Ia) für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formeln



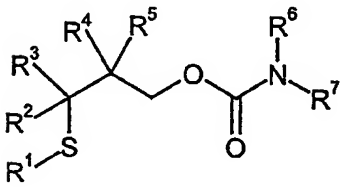
(VI) bzw.



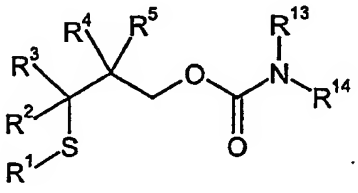
(VII),

in welchen R^7 und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen aufweisen, umsetzt oder

[B] Verbindungen der Formeln



bzw.

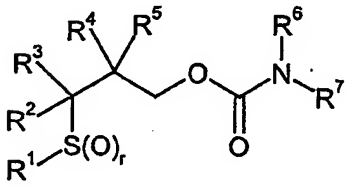


(VIII) (IX)

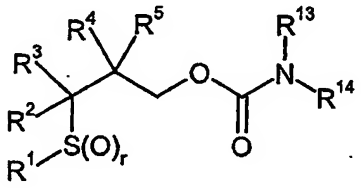
in welchen R^1 bis R^7, R^{13} und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

mit entsprechenden Äquivalenten eines Oxidationsmittels umsetzt oder

[C] Verbindungen der Formeln



bzw.



(XV) (XVI)

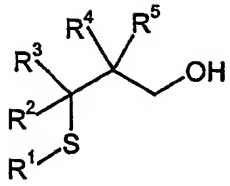
in welchen R^1 bis R^7, R^{13}, R^{14} und r die oben angegebenen Bedeutungen haben,

sofern r für Null steht, mit entsprechenden Äquivalenten eines Oxidationsmittels umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen (I) und (Ia) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

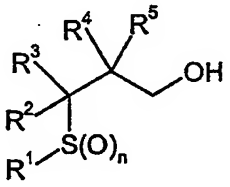
[A] Verbindungen der Formel



(II),

in welcher R^1 bis R^5 die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines Oxidationsmittels in Verbindungen der Formel

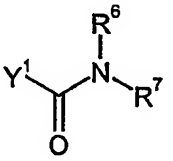


(III),

in welcher R^1 bis R^5 die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

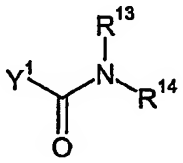
n für die Zahl 1 oder 2 steht,

überführt und diese dann in einem Acylierungsschritt entweder mit einer Verbindung der Formeln



(IV)

bzw.



(V),

in welchen R^6, R^7, R^{13} und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Y^1 für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

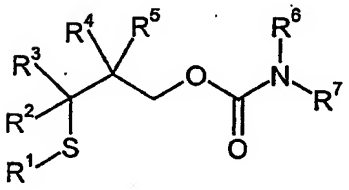
oder, falls R^6 in Formel (I) bzw. R^{13} in Formel (Ia) für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formeln

$$O{=}C{=}N{-}R^7 \quad (VI) \qquad \text{bzw.} \qquad O{=}C{=}N{-}R^{14} \quad (VII),$$

in welchen R^7 und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

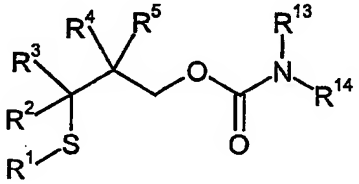
umsetzt oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (IV), (V), (VI) bzw. (VII) in Verbindungen der Formeln



(VIII)

bzw.

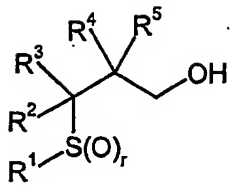


(IX)

in welchen R^1 bis R^7, R^{13} und R^{14} die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit entsprechenden Äquivalenten eines Oxidationsmittels umsetzt oder

[C] Verbindungen der Formel

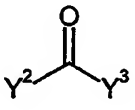


(X),

in welcher R^1 bis R^5 die in Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben, und

r für Null, 1 oder 2 steht,

zunächst mit einer Verbindung der Formel

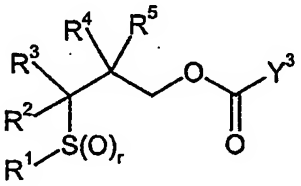


(XI),

in welcher

Y^2 und Y^3 gleich oder verschieden sind und für eine Abgangsgruppe stehen,

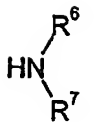
zu Verbindungen der Formel



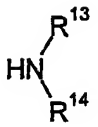
(XII),

in welcher R^1 bis R^5, r und Y^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese dann mit einer Verbindung der Formeln



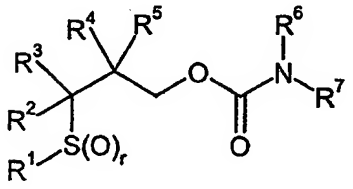
bzw.



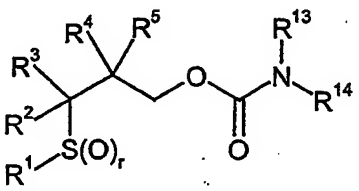
(XIII) (XIV)

in welchen R^6, R^7, R^{13} und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Verbindungen der Formeln



bzw.



(XV) (XVI)

in welchen R^1 bis R^7, R^{13}, R^{14} und r die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann, sofern r für Null steht, mit entsprechenden Äquivalenten eines Oxidationsmittels umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen (I) und (Ia) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

9. Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

11. Verwendung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer'schen Krankheit.

12. Arzneimittel nach Anspruch 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimer'schen Krankheit.

13. Verfahren zur Bekämpfung der Alzheimer'schen Krankheit in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/12666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C317/22 C07D211/14 A61K31/10 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03 059335 A (BAUMANN KARLHEINZ ;BAYER AG (DE); DUESTERHUS VERA (DE); GROSSER RO) 24 July 2003 (2003-07-24) claims 1,7-12; examples 84,101,108,118,149,150,153,154,164	1-13
A	WO 02 081433 A (MERCK SHARP & DOHME ;HARRISON TIMOTHY (GB); OAKLEY PAUL JOSEPH (GB) 17 October 2002 (2002-10-17) claims 8-10; example 16	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 March 2004	19/03/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kleidernigg, O

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/12666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059335 A	24-07-2003	DE 10201392 A1	31-07-2003
		WO 03059335 A1	24-07-2003
WO 02081433 A	17-10-2002	CA 2442885 A1	17-10-2002
		EP 1379496 A1	14-01-2004
		WO 02081433 A1	17-10-2002

EP03/12666

Continuation of Box I, 1

Although claims 9 and 13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition

---

Continuation of Box I, 1

PCT Rule 39.1(iv) – Method for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12666

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C317/22 C07D211/14 A61K31/10 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 03 059335 A (BAUMANN KARLHEINZ ;BAYER AG (DE); DUESTERHUS VERA (DE); GROSSER RO) 24. Juli 2003 (2003-07-24) Ansprüche 1,7-12; Beispiele 84,101,108,118,149,150,153,154,164	1-13
A	WO 02 081433 A (MERCK SHARP & DOHME ;HARRISON TIMOTHY (GB); OAKLEY PAUL JOSEPH (GB) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) Ansprüche 8-10; Beispiel 16	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. März 2004	19/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kleidernigg, O

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 9,13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12666

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. –
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

2. [ ] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [ ] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [ ] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [ ] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [ ] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [ ] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[ ] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[ ] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/12666

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03059335	A	24-07-2003	DE	10201392 A1	31-07-2003
			WO	03059335 A1	24-07-2003
WO 02081433	A	17-10-2002	CA	2442885 A1	17-10-2002
			EP	1379496 A1	14-01-2004
			WO	02081433 A1	17-10-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)